

高雄  
榮總

# 藥訊

藥劑部出版

中華民國 80 年 10 月創刊

中華民國 95 年 1 月

## 本期要目：

- ★ 藥物諮詢問與答
- ★ 新進藥物介紹—Cabergoline, flavoxate
- ★ 罕見疾病及藥物介紹 (四)
- ★ 醫藥文獻摘要選粹

## 藥物諮詢信箱

問：Oxaliplatin 為何不可與 normal saline 混合？而 Cisplatin 為何不可與 D5W 混合？  
Carboplatin 並沒有禁忌，但最好加在 D5W？

答：Oxaliplatin 的分子結構中，鉑原子並不與氯離子結合，若溶於含有氯離子的生理食鹽水中，將造成水溶液中的氯離子取代原與鉑原子結合的其它元素，oxaliplatin 將受分解失效。

Oxaliplatin 在酸性下穩定，若與 sodium bicarbonate 或 5-FU 等鹼性藥物混合，亦將加速 oxaliplatin 分子的分解失效。

Cisplatin (*cis*-diamminedichloroplatinum)的分子結構中，鉑原子與兩個氯離子結合，若溶於含有氯離子的生理食鹽水中，將可穩定鉑原子與氯離子的結合，使氯離子不會游離出來，若溶於 D5W 中，2 小時後有 10% 藥效流失，6 小時後有 16% 藥效流失。

Carboplatin 的分子結構與 Oxaliplatin 類似，鉑原子並不與氯離子結合，若溶於含有氯離子的生理食鹽水中，將造成水溶液中的氯離子取代原與鉑原子結合的其它元素，但這種取代沒有 Oxaliplatin 明顯，若溶於 normal saline 中，24 小時後有 5% 藥效流失。Cisplatin 與 Carboplatin 都在酸性下穩定，不可與 sodium bicarbonate 或 5-FU 等鹼性藥物混合。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題: 接受 voriconazole 治療的病人，造成 Candida 的突破感染

英文標題: Breakthrough Candida infections in patients receiving voriconazole

原文出處: Annals of pharmacotherapy. 2005;39(7):1342-1345

### 摘要內容:

本文描述兩位接受 voriconazole 治療的病人，造成 Candida 的突破感染。一位 27 歲女性患有全身性紅斑性狼瘡，因不明原因中樞性病灶，給予 voriconazole 每天兩次，每次 400mg，同時併用 phenytoin 400mg/day，過不久發現有 Candida 感染的鵝口瘡。於是增加 voriconazole 的劑量到每天 3 次，每次 400 mg，鵝口瘡才好轉。另一位 50 歲男性患有愛滋病，同時接受 enfuvirtide, lamivudine, tenofovir, 及 efavirenz 600mg/day，亦同時使用 trimethoprim/sulfamethoxazole 及 azithromycin 當預防性抗生素。因肺部發現在有 aspergillosis 感染而給予 voriconazole 200mg 每天兩次，卻又發生食道的 Candida 感染。於是增加 voriconazole 的劑量到每天兩次，每次 350 mg，Candida 感染才好轉。這兩件藥物引起的不良反應是屬於非常可能的，且都是藥物交互作用引起的。Efavirenz 及 phenytoin 都是肝酵素 CYP2C19 及 CYP2C9 誘導劑，與 voriconazole 併用，會降低 voriconazole 的血中濃度。大部份的教科書將 voriconazole 與 efavirenz、rifampicin、phenytoin 等併用列為 contraindication。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題: 經多種藥物治療失敗的癲癇病患，成功的以 levetiracetam 穩定情緒及維持痙攣的控制

英文標題: Levetiracetam for mood stabilization and maintenance of seizure control following multiple treatment failures

原文出處: Annals of pharmacotherapy. 2005;39(11):1928-1931

### 摘要內容:

本文描述一位 46 歲白人女性，曾經服用 carbamazepine 引起低血鈉，divalproex 引起高氮血症，topiramate 引起認知異常，oxcarbazepine 引起低血鈉。於是改用 levetiracetam，之後不論是生理或心理都不再有不良反應發生。Levetiracetam 具有抗癲癇、抗焦慮、促進認知等作用，且不需要監測血中濃度，作用機轉尚不明顯。本文的病例非常特別，連續對四種藥物產生不良反應，依 Naranjo 的可能性評估，除 topiramate 引起認知異常是 possible，其餘三種都是 probable(非常可能的)，由於無法耐受這些藥品，改用 levetiracetam 之後，病情控制良好而出院。

(曾淑鈺總藥師)



## 新藥介紹

### Cabergoline 0.5mg/tab

曾淑鈺總藥師

#### 藥理作用：

本品是一新開發的長效麥角鹼衍生物，直接作用於腦下垂體的 dopamine D2 receptor，進而抑制 prolactin 的分泌。美國 FDA 核准用於高泌乳血症。

與本院現有的 **bromocriptine** 比較如下：

	Cabergoline 0.5mg/tab	Bromocriptine 2.5mg/tab
商品名	Dostinex	Volbro
健保給付價	153 元	12.7 元
FDA approved	1996 年	1971 年
作用機轉	選擇性作用於 D2-receptor，直接抑制腦下垂體前葉之泌乳細胞分泌 prolactin。	作用於 D2 及 D1-receptor
用法劑量	高泌乳血症：每週二次，每次 0.25-0.5mg，最大：1mg 帕金森氏症：每天早上一次，每次 0.5-1mg，最大：10mg 產後抑制乳汁分泌：分娩後第一天，一次 1mg，可維持效果 2 週。	高泌乳血症：每天 1-2 次，每次 1.25-2.5mg，最大：50mg/day 帕金森氏症：每天早晚各一次，每次 1.25-2.5mg，最大：100mg/day 產後抑制乳汁分泌：每天早晚各一次，每次 2.5mg，服用 14 天。
藥物動力學	口服吸收不受食物影響， peak response：高泌乳血症：48 hours， protein binding：40-42% 代謝：完全在肝臟 排除：<1%由腎臟排除 排除半衰期：63-69 小時	口服吸收：28%， peak response：高泌乳血症：1 week， protein binding：90-96% 代謝：完全在肝臟 排除：2.5-5.7%由腎臟排除， 85%由糞便排除。 排除半衰期：50 小時
美國 FDA 核准的適應症	高泌乳血症	高泌乳血症、帕金森氏症、腦下垂體腺瘤、肢端肥大症
Unlabelled use	帕金森氏症、產後抑制乳汁分泌、 腦下垂體腺瘤、肢端肥大症	免疫抑制作用、dystonia、dementia、 mania、SLE、產後抑制乳汁分泌等

健保給付規定	1.限用於高乳促素血症引起之狀況。 2.如用於產後正常性泌乳之抑制，不予給付。	如用於產後正常性泌乳之抑制，不予給付。
本院使用規定	限新陳代謝科及婦產部專科醫師	不限科
懷孕危險分類等級	B	B
副作用	嘔吐 29% 頭痛 26%	嘔吐 48% 頭痛 27%
療效比較	用於產後抑制乳汁分泌： Cabergoline 比 bromocriptine 來得有效，且副作用及停藥後的反彈效應較少。二者均需自費，雖單價較貴，但維持 14 天效果的總價相當。 用於帕金森氏症：與 levodopa 併用時，二者效果相當。 用於高泌乳血症：Cabergoline 0.6mg 與 bromocriptine 2.5mg 效果相當，但前者藥效長且耐受更好，有較少的副作用	

## 新藥介紹

### Flavoxate 200mg

曾淑鈺總藥師

#### 藥理作用：

Flavoxate 具有antiphosphodiesterase 及calcium blocking作用，能直接作用在平滑肌上，減低平滑肌的收縮，並具有獨特的向肌性作用，能直接鬆弛泌尿道的平滑肌，比起常用於尿失禁的抗膽鹼藥物 (propantheline, oxybutynin)，是藉著阻斷自主神經系統的接受器而間接解除痙攣，此藥相對副作用較少。

本品是一具有強效解痙、鎮痛作用的黃齡酮類藥物。

#### 與本院現有藥物之比較：

藥物	Tolterodine 2mg	Oxybutynin 5mg	Flavoxate 200mg
商品名	Destrusitol	Ditropan	Genurin
作用機轉	Anticholinergic & used as antispasmodic	Anticholinergic & used as antispasmodic	Antiphosphodiesterase Calcium blocking
藥物動力學			
生體可用率	77%	6%	--
食物的影響	無影響	增加血中濃度	--
Onset	1 hr (失禁)	30-60 min (遺尿)	55min

藥物	Tolterodine 2mg	Oxybutynin 5mg	Flavoxate 200mg
<b>Peak response</b>	-	3-6 hr (遺尿)	112min
<b>Duration</b>	5 hr	6-10 hr (遺尿-單一劑量)	--
<b>Tmax</b>	1-2 hr	1 hr	--
代謝活性代謝物	主由肝臟 (CYP 2D6)代謝 5-hydroxymethyl 代謝物	主由肝臟代謝 Desethyloxybutynin	Methyl flavone carboxylic acid
排除	77%由腎臟排除，17%由糞便排除	< 1% 由腎臟排除	57%由腎臟排除
半衰期	1.9-3.7 hr	1.1-2.3 hr	--
FDA核准之適應症	過動性膀胱 (迫尿肌過度興奮、排尿頻繁及緊迫、尿失禁或尿急)	遺尿、尿失禁、神經性膀胱	12歲以上：膀胱功能異常
懷孕分級	C	B	B
劑量	1-2 mg bid	5 mg bid-qid 老年人: 2.5-5 mg tid max: 30mg/d	200-400mg TID
副作用	口乾、視覺模糊、心悸、便秘、暈眩	口乾、視覺模糊、心悸、便秘、暈眩	想睡覺、高劑量下有便祕
健保核價	21元/2mg/tab	4.04元/5mg/tab	12元/200mg/tab
每日藥價	21-42 元	8.08-12.12元	36-72元
健保給付規定	須符合下列診斷標準條件之一者：  一、頻尿：每天（24小時）排尿次數超過八次，並有詳實病歷紀錄。  二、急尿：病患自述經常有一種很突然、很強烈想解尿的感覺。  三、急迫性尿失禁：對於尿急的感覺無法控制，並於24小時內至少也有一次漏尿之情形。  ※不宜使用本類藥品者： 一、小兒夜尿。 二、單純性應力性尿失禁。 三、膀胱逼尿肌無反射 (detrusor areflexia) 或膀胱不收縮所引起之排尿困難或尿失禁之症狀。	無	無
本院使用情形	限婦產科、泌尿外科	無	限泌尿外科專科醫師

## 罕見疾病及藥物介紹(四)

曾淑鈺總藥師

### Bosentan ( Tracleer® )

#### 一、藥理機轉：

Bosentan 是 endothelin 的接受器拮抗劑，可以抑制因 endothelin 引起的血管平滑肌收縮，減低血管阻力而降低血壓。Endothelin 的接受器可分為ETA與ETB 兩種，ETA 與ETB 接受器分佈在平滑肌細胞上，可以接受內皮細胞產生的endothelin 而造成平滑肌收縮；ETB 另外在內皮細胞也有分佈，若endothelin 作用在內皮細胞上，可刺激內皮細胞釋出NO，對於平滑肌則是有放鬆的作用。Bosentan 同時可阻斷ETA 與ETB 兩者接受器，對於降低肺動脈血壓主要是作用在平滑肌上。血液中 endothelin 濃度的增加是造成肺動脈高血壓的主要因素之一；endothelin 是人體內最強的血管收縮劑，會造成血管細胞增生及肥大。而Bosentan 是最新發展出治療肺動脈高血壓的藥品，是一種endothelin 細胞接受體的拮抗劑，能阻斷endothelin的作用，臨床證明Bosentan 能有效減輕症狀並避免病情惡化。

美國FDA 於2001 年11 月20 日核准上市Bosentan。Bosentan 為一口服膜衣錠劑，每顆含主成分62.5 毫克或125 毫克，目前健保有給付，給付價皆為每粒1,892 元，Bosentan 在國內是屬於罕見疾病藥物（又稱為孤兒藥），使用的人數極少，使用規定較多。首先必須先向藥政處申請專案進口藥品，之後病人使用前也須先向健保局申請專案給付，醫師才可處方藥物。

依世界衛生組織(WHO)定義，正常人在休息狀態時的肺動脈壓力約在18-25 毫米汞柱，當肺動脈壓力在休息狀態時高於25 毫米汞柱或運動時高於30 毫米汞柱時就是肺動脈高血壓。肺動脈高血壓最普遍的症狀就是用力性呼吸困難、疲倦，有時也會出現胸痛、心悸、下肢水腫、及暈厥，當活動力增加時心臟無法提高心輸出量；即使冠狀動脈正常也可能出現心絞痛，少數病人會有咳血現象。衛生署核准Bosentan的適應症有原發性肺動脈高血壓與結締組織疾病（如：硬皮症、紅斑性狼瘡等疾病）伴隨之肺動脈高血壓。在臨床效益上服用此藥物可以改善病人運動能力及身體功能、減緩疾病惡化的程度與改善病人血液動力學狀態（心輸出量、肺動脈壓力、血管阻力等）。

#### 二、用法及劑量：

目前建議的劑量：治療原發性肺動脈高壓及結締組織疾病（如硬皮症、紅斑性狼瘡等疾病）伴隨之肺動脈高血壓。成人建議初始劑量為每天兩次，每次62.5 mg，口服，治療四週；維持劑量為

每天兩次，每次125 mg。若體重小於40 kg 則維持劑量為62.5mg。腎功能不良者不需調整劑量<sup>4</sup>，但中/重度肝功能不良者不建議使用此藥。若使用期間發生肝功能指數上升，但小於正常值的五倍，可減半劑量或停藥，待指數回復正常值後再使用；若肝功能指數超過正常值八倍，應停止用藥，此病患之後不建議再使用bosentan。幼童建議劑量根據仿單是尚未建立安全數據。

### 三、注意事項

使用藥品時必須注意的事項為，Bosentan 的FDA 懷孕分級為X，研究表示可能會對胎兒產生傷害，所以孕婦禁止使用。使用此藥品之婦女若有懷孕之可能，每月應進行一次懷孕檢測。本品會影響荷爾蒙避孕藥之效果，應併行其他避孕方式。

### 四、不良反應

Bosentan 可能之副作用則包括：肝傷害、頭痛、下肢水腫、心跳加速、低血壓與搔癢等。此藥品可能會造成肝傷害，病患於用藥前應進行肝功能檢查，肝功能不正常者不建議使用。病人使用期間每月應進行一次肝功能檢查。每月偵測肝功能檢查(AST/ALT)之標準如下：

>3 倍正常值，≤ 5 倍正常值，降低劑量或暫停Tracleer，之後每兩周測量AST/ALT，若回復治療前的指數，則可再開始使用 Tracleer。> 5 倍正常值，≤ 8 倍正常值 暫停Tracleer，之後每兩周測量AST/ALT，若回復治療前的指數，則可考慮再開始使用Tracleer 。> 8 倍正常值 暫停Tracleer，不建議再使用Tracleer。AST/ALT 上升伴隨bilirubin 也上升達2 倍正常值，或有肝損傷的症狀出現，則應停止Tracleer 治療。重新開始Tracleer 治療時仍應以起始劑量開始，並應在3 天內再測量AST/ALT 的值。在藥品監測上，使用Bosentan 之前與開始使用後的第一及第三個月、之後每三個月都須進行hemoglobin 檢查。

### 五、交互作用：

Bosentan 是由肝臟代謝，主要代謝酵素是CYP2C9 與CYP3A4，因此會與許多藥物有交互作用。若是與cytochrome P450 抑制劑併用（如ketoconazole），因抑制了cytochrome P450代謝能力而增加bosentan 的血中濃度。Bosentan 會增加cyclosporine 的代謝，降低cyclosporine 的血中濃度約35 %，另外還會使bosentan 的最低濃度增加30 倍。對於statins 類降血脂藥，bosentan 也會降低其藥效。

### 六、結論

從前未經治療的原發性肺高壓患者平均存活期約為2.8 年。但是因為近年來越來越多的治療藥物被研發出來，診斷方法進步、且醫師警覺性提高，使得病人能在疾病早期即開始有效的治療，存活期大幅延長。另外，「罕見疾病防治及藥物法」的施行，彰顯了我國對人權及人道的重視，也是保障罕見疾病及弱勢醫療族群生存權及醫療權的里程碑，希望衛生署能持續結合民間資源，提供罕見疾病患者更完善的醫療環境，以落實照顧罕見疾病患者的長遠目標。

# 醫藥文獻新知摘要選粹

本專欄選自藥劑部及圖書館當期或近期的期刊資料，每期摘要據有臨床啟發性之文章，或藥理治療新知等。供醫藥同仁參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊。

中文標題：服用 imatinib 造成嚴重的眼周圍水腫

英文標題：Severe periorbital edema secondary to STI 571(imatinib)

原文出處：American Cancer Society. 2002;95:881-7

摘要內容：

STI 571(imatinib, Gleevec) 是一個 platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) tyrosine kinase 的選擇性抑制劑，用於治療慢性骨髓性白血病及胃腸基質瘤。較常見的副作用是噁心、腹瀉、疲倦、水腫、肝功能異常等。而眼睛周圍的水腫在第一、第二期的試驗中已被提出，有文獻報告有高達 30% 的機率。本文描述一位 63 歲男性病患，患有慢性骨髓性白血病，服用 STI571 每天 400 mg，4 週後開始有下眼瞼水腫現象，且愈來愈嚴重，經過一年多後，因水腫到無法戴眼鏡，造成無法閱讀，於是就診眼科。經診斷後行外科手術切除水腫來改善他的視力。切除的組織經切片做組織病理學研究發現，在真皮層存在很多樹突狀細胞及膠原纖維。這些樹突狀細胞源自於 dermal dendrocytes，而 dermal dendrocytes 對 PDGFR tyrosine kinase 有反應，因此可能是 imatinib 造成此不良反應的原因。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題：患有慢性 B 型肝炎的併人在服用 levofloxacin 引起的猛暴性肝衰竭

英文標題：Levofloxacin-induced acute fulminant hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B infection.

原文出處：Annals of pharmacotherapy. 2005;39(10):1737-1740

摘要內容：

本文描述一位 55 歲女性，患有慢性 B 型肝炎，並且是 B 型肝炎病毒帶原已有十年。因上呼吸道感染，每天服用 levofloxacin 500mg 10 天後，因喪失知覺，經診斷為急性肝炎而入院。住院後給予血液置換術及支持性療法，第二天，病人的神智有漸漸好轉，病因學懷疑是 levofloxacin 引起的猛暴性肝衰竭。雖然，病人一直接受支持性療法，但情況仍日漸惡化，12 週後死亡。早在 2001 年已有 levofloxacin 引起的猛暴性肝衰竭的病例報告，有一位 99 歲男性，因尿道感染每天服用 levofloxacin 500mg，8 天後發生黃疸及肝昏迷，入院後 6 天死亡。臨床醫師當要開立 levofloxacin 處方時，對年紀大及患有 B 型肝炎病毒帶原者，應小心監測肝功能。

(曾淑鈺總藥師)